

Jahrgang 31

Nummer 18/2009

Kombinierte Antihypertensiva (P. Ritzmann) 69

In der Schweiz sind zahlreiche fixe Antihypertensiva-Kombinationen erhältlich. Diese Präparate vereinfachen die Compliance. Ob sich fixe Kombinationen vorteilhaft auf klinisch relevante Endpunkte auswirken, ist jedoch nicht gesichert. Ein Kostenvorteil gegenüber Monopräparaten ist nicht immer vorhanden.

Update

Kombinierte Antihypertensiva

P. Ritzmann

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich bei den meisten Fachleuten die Meinung durchgesetzt, dass Antihypertensiva eher in niedriger Dosis kombiniert, als dass einzelne Substanzen bis zur maximalen Dosis gesteigert werden sollen. Kombinationspräparate, die zwei oder mehr blutdrucksenkende Medikamente in einer einzigen Tablette kombinieren, sind häufig einfacher einzunehmen. Mehrere solcher Kombinationen sind in den letzten Jahren neu auf den Markt gekommen, ein Anlass, die kombinierten Antihypertensiva hier wieder einmal ausführlicher zu besprechen. Einzig die Kombinationen von kaliuretischen und kaliumsparenden Diuretika wie z.B. Hydrochlorothiazid/Amilorid (Moduretic® und andere) bleiben im Folgenden unberücksichtigt.

Klinische Studien mit kombinierten Antihypertensiva

Bei vielen Leuten mit einer arteriellen Hypertonie lassen sich Zielwerte von maximal 140/90 mm Hg (oder 130/80 mm Hg bei höherem kardiovaskulärem Risiko) nicht mit einem einzelnen Antihypertensivum erreichen. Höhere als Standard-Dosen führen oft nur eine geringe zusätzliche Blutdrucksenkung, aber ein deutlich höheres Risiko für unerwünschte Risiken herbei. So verursachen z.B. Diuretika in höheren Dosen häufiger Mundtrockenheit und Elektrolytstörungen. Betablocker, Verapamil und Diltiazem führen häufig zu einer Bradykardie und Dihydropyridin-Kalziumantagonisten zu Ödemen.

Eine neuere Meta-Analyse fasst 42 randomisierte Studien zusammen, in denen Antihypertensiva-Monotherapien mit Antihypertensiva-Kombinationen mit Diuretika, Betablockern, ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten verglichen worden sind. Gemäss dieser Analyse lässt sich mit der Kombination von zwei Antihypertensiva aus zwei verschiedenen Klassen eine weitgehend additive Wirkung auf den Blutdruck erzielen. Gemäss dieser Studie schienen sich die blutdrucksenkenden Wirkungen aller vier untersuchten Klassen zu addieren. Es ergaben sich

keine Hinweise auf mehr oder weniger als additive Wirkungen für verschiedene Kombinationen.¹

Besonders im Hinblick auf die neueren Kombinationen ist diese – von den Protagonisten der sogen. Polypill vorgelegte – Meta-Analyse allerdings zurückhaltend zu interpretieren. Unter den berücksichtigten 42 Studien finden sich nur gerade zwei, in denen Amlodipin verwendet wurde. In 25 Studien wurden Betablocker oder «ältere», heute weniger gebräuchliche Kalziumantagonisten (Diltiazem, Nifedipin, Verapamil) verwendet. Ausserdem fällt auf, dass das Durchschnittsalter der Behandelten in den meisten Studien relativ niedrig – bei 50 Jahren – lag. Dennoch relativieren diese Ergebnisse die Praxisrelevanz von pathophysiologischen Überlegungen, gemäss denen Kombinationen von Antihypertensiva besonders wirksam sein sollten, wenn die verwendeten Komponenten entgegengesetzte Wirkungen auf das Renin-Angiotensin-System ausüben. Diuretika und Dihydropyridin-Kalziumantagonisten, die das Renin-Angiotensin-System aktivieren, würden demzufolge mit Vorteil mit einem ACE-Hemmer, einem Angiotensinrezeptor-Antagonisten (Sartan) oder einem Renin-Antagonisten kombiniert. Zu beachten ist die Kontraindikation von Antihypertensiva-Kombinationen mit bradykardisierender Wirkung: Betablocker sollen nicht mit Verapamil (Isoptin® u.a.) oder Diltiazem (Diltiem® u.a.) kombiniert werden.²

Studien, die den Nutzen verschiedener Antihypertensiva-Kombinationen in Bezug auf harte Endpunkte *direkt* miteinander verglichen worden wäre, liegen nur vereinzelt vor. In der *ACCOMPLISH-Studie* wurde die Kombination des ACE-Hemmers *Benazepril* (Cibacen®) mit *Amlodipin* (Norvasc® u.a.) mit der Kombination von *Benazepril* und *Hydrochlorothiazid* (Cibadrex®) verglichen. 11'506 Hypertoniekranken mit einem hohen kardiovaskulären Risiko wurden in die Studie aufgenommen. Über eine durchschnittliche Beobachtungsdauer von 3 Jahren gemessen, lagen die Blutdruckwerte in der Amlodipin-Gruppe um etwa 1 mm Hg systolisch und 1 mm Hg diastolisch unter denjenigen der Vergleichsgruppe. Bezüglich eines kombinierten Endpunktes aus fünf verschiedenen kardiovaskulären Ereignissen und kardiovaskulären Todesfällen wurde ebenfalls ein signifikanter Unterschied beobachtet (10% gegenüber 12%).³

In den grossen Hypertoniestudien der letzten Jahrzehnte wurden auch regelmässig Antihypertensiva in Kombinationen eingesetzt. In eine ähnliche Richtung wie diejenigen der *ACCOMPLISH-Studie* zeigten die Resultate der *ASCOT-BPLA-Studie*. In dieser Studie wurde in der einen Gruppe

Tabelle 1a: Antihypertensiva: Kombinationspräparate mit Diuretika

Kombination	Dosierung (mg)	Markennamen	Kosten pro Monat (CHF)*
Betablocker + Diuretikum			
Atenolol + Chlortalidon	50 + 12,5	Tenoretic mite	11.65
		Generikum	8.40
Bisoprolol + HCTZ	100 + 25	Tenoretic	18.05
		Generikum	14.15
	2,5 + 6,25	Lodoz	15.40
		Lodoz	18.25
	5 + 6,25	Lodoz	28.75
		Lodoz	28.75
	10 + 6,25	Lodoz	28.75
		Lodoz	28.75
5 + 12,5 (†)	Concor plus	11.60	
	Generikum	10.70	
10 + 25 (†)	Concor plus	16.85	
	Generikum	15.25	
Metoprolol + Chlortalidon	200 + 25 (†)	Logroton retard	26.60
Oxprenolol + Chlortalidon	160 + 20 (†)	Slow-Trasitensin	35.15
Pindolol + Clopamid	10 + 5 (†)	Viskaldix	24.55
ACE-Hemmer + Diuretikum			
Benazepril + HCTZ	5 + 6,25	Cibadrex	23.65
	10 + 12,5 (†)	Cibadrex	38.25
	20 + 25 (†)	Cibadrex	63.20
Captopril + HCTZ	25 + 25	Captosol comp.	11.40
	50 + 25	Captosol comp.	16.45
Cilazapril + HCTZ	5 + 12,5 (†)	Inhibace plus	24.65
Enalapril + HCTZ	20 + 12,5 (†)	Co-Reniten	23.50
		Generikum	19.35
	20 + 6	Reniten plus	23.20
Fosinopril + HCTZ	20 + 12,5	Generikum	20.65
		Fosicomp	27.20
		Generikum	25.90
Lisinopril + HCTZ	10 + 12,5	Zestoretic mite	17.65
		Generikum	11.10
Perindopril + Indapamid	20 + 12,5	Zestoretic	25.60
		Generikum	15.70
	2 (B) + 0,625	Preterax	33.95
Quinapril + HCTZ	4 (B) + 1,25	Coversum combi / Preterax forte	37.55
	2,5 (N) + 0,625	Coversum N combi	24.00
	5 (N) + 1,25	Coversum N combi	24.45
	10 + 12,5 (†)	Accuretic	17.75
Ramipril + HCTZ	20 + 12,5 (†)	Generikum	16.00
		Accuretic	22.00
		Generikum	19.80
Ramipril + Piretanid	2,5 + 12,5	Triatec comp. mite	14.15
		Generikum (†)	13.20
Zofenopril + HCTZ	5 + 25	Triatec comp.	15.20
		Generikum (†)	14.15
	5 + 6	Trialix	38.00
	Zofenil plus	42.65	
Angiotensinrezeptor-Antagonist + Diuretikum			
Candesartan + HCTZ	8 + 12,5	Atacand plus (†)	34.80
		Blopress plus	35.15
	16 + 12,5	Atacand plus (†)	44.40
		Blopress plus	44.90
	32 + 12,5	Atacand plus (†)	58.40
		Blopress plus	57.00
	32 + 25	Atacand plus (†)	58.40
Blopress plus		57.45	
Eprosartan + HCTZ	600 + 12,5	Eprotan plus	33.80
Irbesartan + HCTZ	150 + 12,5	Teveten plus	37.10
		CoAprovel	36.55
Losartan + HCTZ	300 + 12,5	CoAprovel	50.60
		CoAprovel	58.60
	300 + 25	CoAprovel	58.60
Olmesartan + HCTZ	50 + 12,5	Coscar plus	40.15
		Losartan Mepha plus	35.95
	100 + 12,5	Coscar plus	52.35
		Losartan Mepha plus	46.70
	100 + 25	Coscar plus	52.35
	Losartan Mepha plus	46.70	
Olmesartan + HCTZ	20 + (12,5 oder 25)	Olmetec plus / Votum plus	34.15 FP

Tabelle 1b: Antihypertensiva: Kombinationspräparate mit Diuretika (Fortsetzung)

Kombination	Dosierung (mg)	Markennamen	Kosten pro Monat (CHF)*
Angiotensinrezeptor-Antagonist + Diuretikum (Fortsetzung)			
Telmisartan + HCTZ	80 + 12,5	Kinzalplus	43.40
		MicardisPlus	43.45 FP
Valsartan + HCTZ	80 + 25	Kinzalplus	50.15
		MicardisPlus	43.45 FP
	160 + (12,5 oder 25)	CoDiovan	41.40
		CoDiovan	51.70
Angiotensinrezeptor-Antagonist + Kalziumantagonist + Diuretikum			
Valsartan+Amlodipin+HCTZ	160 + (5 oder 10) + (12,5 oder 25)	Exforge HCT	56.20 FP
Renin-Antagonist + Diuretikum			
Aliskiren + HCTZ	150 + (12,5 oder 25)	Rasilez HCT	49.75
	300 + (12,5 oder 25)	Rasilez HCT	58.35

Tabelle 2: Antihypertensiva: Kombinationspräparate ohne Diuretika

Kombination	Dosierung (mg)	Markennamen	Kosten pro Monat (CHF)*
Betablocker + Kalziumantagonist			
Atenolol + Nifedipin	50 + 20	NifTen	23.70
Metoprolol + Felodipin	50 + 5	Logimax	27.45
	100 + 10	Logimax	42.60
ACE-Hemmer + Kalziumantagonist			
Perindopril + Amlodipin	(5 oder 10) + (5 oder 10)	Coveram	27.30 FP
Ramipril + Felodipin	2,5 + 2,5	Unimax	35.50
		Unimax	44.95
		Tarka	37.80
Trandolapril + Verapamil	2 + 180		
Angiotensinrezeptor-Antagonist + Kalziumantagonist			
Olmesartan + Amlodipin	20 + 5	Sevikar, Vascord	37.65
	40 + 5	Sevikar, Vascord	45.70
	40 + 10	Sevikar, Vascord	49.65
	80 + 5	Exforge	44.90
Valsartan + Amlodipin	160 + (5 oder 10)	Exforge	56.20

Legende: Die Kosten wurden auf Grund der grössten kassenzulässigen Packung berechnet. Bei den Generika wurde jeweils das kostengünstigste berücksichtigt. Abkürzungen: (f) = Tabletten werden offiziell als teilbar bezeichnet. (FP) = Flat Pricing, siehe Text. HCTZ = Hydrochlorothiazid. (B) und (N): Perindopril ist als tertiäres Butylamin (B) und als Perindopril-Arginin (N) erhältlich.

eine antihypertensive Therapie mit *Amlodipin* begonnen, bei ungenügender Wirkung konnte der ACE-Hemmer *Perindopril* (Coversum® u.a.) zusätzlich verabreicht werden. In der anderen Gruppe diente *Atenolol* (Tenormin® u.a.) als initiale Behandlung, das Thiaziddiuretikum *Bendroflumethiazid* (in der Schweiz nicht mehr im Handel) wurde bei Bedarf zusätzlich eingenommen. Die Blutdrucksenkung war in der Amlodipin-Perindopril-Gruppe signifikant stärker als in der Atenolol-Bendroflumethiazid-Gruppe. Auch bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse schnitt die Gruppe mit Amlodipin-Perindopril etwas besser ab. Störend an den Resultaten dieser firmengesponserten, offen geführten Studie ist allerdings, dass von der Anlage her unterschiedliche Blutdruckwerte gar nicht beabsichtigt waren; die Ziel-Blutdruckwerte waren in beiden Gruppen gleich. Die Möglichkeiten zur Blutdrucksenkung wurden offenbar nicht in beiden Gruppen gleich ausgeschöpft.⁴

In den genannten beiden Studien erschien eine Kombination von ACE-Hemmer und Amlodipin wirksamer als eine Kombination mit einem Diuretikum. In der grössten Hypertoniestudie überhaupt, der sogenannten *ALLHAT-Studie*, hat sich das Diuretikum *Chlortalidon* bei der initialen Behandlung einer Hypertonie aber als mindestens ebenso wirksam wie *Amlodipin* bzw. wie der ACE-Hemmer *Lisinopril* (Zestril® u.a.) erwiesen. Dies relativiert die Beobachtung einer Überlegenheit einer ACE-Hemmer/Amlodipin-Kombination in den beiden kleineren Studien.⁵

Nutzen und Probleme von Kombinationspräparaten

Als wichtigstes Argument für Kombinationen von zwei oder mehr Antihypertensiva in einer einzigen Tablette wird eine vereinfachte Anwendung angeführt. Wenn weniger Tabletten geschluckt werden müssen, soll die Compliance besser sein. Ob sich letztlich mit der Anwendung von Kombinationspräparaten bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie tatsächlich ein relevanter Vorteil für die Behandelten erzielen lässt, ist aber spekulativ und nicht mit Studien mit harten Endpunkten belegt. Ein weiteres Argument für die Anwendung von Kombinationspräparaten ist, dass sich damit Kosten einsparen liessen, da die Kombinationspräparate in der Regel günstiger sind als zwei Einzelmedikamente.⁶

Bei einem Teil der neueren Kombinationspräparate wurde deren Anwendung vor der Einführung in randomisierten Studien untersucht. Dabei wurde meistens belegt, dass das Kombinationspräparat den Blutdruck stärker senkt als die eine oder andere Komponente allein. In der Regel werden aber auch die unerwünschten Wirkungen der verwendeten Einzelkomponenten addiert. Eine Ausnahme von dieser Regel sind die Ödeme, die unter Dihydropyridin-Kalziumantagonisten beobachtet werden. Durch die gleichzeitige Anwendung von Diuretika, ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptor-Antagonisten treten diese weniger häufig auf als unter einer Monotherapie.

So wurde beispielsweise ein Kombinationspräparat mit *Valsartan/Amlodipin* (Exforge®) in zwei Studien bei jeweils über

1000 Personen untersucht. Die Blutdruckwerte wurden mit dem Kombinationspräparat stärker gesenkt (diastolisch -14 bis -16 mm Hg) als mit Valsartan (Diovan®) allein (-10 bis -13 mm Hg) bzw. mit Amlodipin allein (-12 mm Hg). Ödeme wurden häufiger unter dem Kombinationspräparat (bei 5%) beobachtet als unter Valsartan allein (2%), jedoch weniger häufig als unter Amlodipin allein (9%).⁷

Die Studien, die mit den einzelnen Kombinationspräparaten durchgeführt wurden, dauerten in der Regel nur wenige Wochen und lassen keine Aussagen über harte klinische Endpunkte zu.

In der Schweiz erhältliche Kombinationspräparate

Am zahlreichsten sind Kombinationspräparate, welche ein Diuretikum (meistens Hydrochlorothiazid; HCTZ) enthalten (siehe Tabelle 1). Andere Kombinationspräparate (Tabelle 2) haben lange ein Schattendasein geführt. Zwar gab es länger schon einzelne Kombinationen von Betablockern oder ACE-Hemmern mit «älteren» Kalziumantagonisten. Neuer dazugekommen sind jetzt Kombinationen von Amlodipin mit einem ACE-Hemmer, bzw. mit Angiotensinrezeptor-Antagonisten und eine Dreier-Kombination von Angiotensinrezeptor-Antagonist, Amlodipin und Diuretikum.

Behandlungskosten

Grundsätzlich kosten Kombinationspräparate weniger als die Summe ihrer Komponenten als Einzelmedikamente. Das gilt meistens auch für Antihypertensiva-Kombinationen. Bei diesen ist die Preisgestaltung jedoch besonders unübersichtlich: Einzelne Kombinationen kosten gleich viel wie eine der beiden Komponenten allein oder sogar weniger – bei einigen Präparaten werden die Tabletten ausdrücklich als «teilbar» bezeichnet – bei anderen Präparaten gilt derselbe Preis für alle Dosisstufen («Flat Pricing»). Wie die Tabellen zeigen, gibt es grosse Preisunterschiede zwischen den Arzneimittel-Klassen, aber auch innerhalb der gleichen Klasse. Entscheidend ist jeweils, ob von einem Medikament auch Generika erhältlich sind.

Besonders gross sind die Preisunterschiede in der Gruppe der ACE-Hemmer/Diuretika-Kombinationen: die Spanne reicht vom besonders günstigen Generikum mit Ramipril/HCTZ, das auch in einer Standard-Dosis weniger als CHF 15.-/Monat kostet, bis zu Präparaten, die das Vierfache davon kosten.

Höher ist das Preisniveau bei den Sartan/Diuretikum-Kombinationen: in dieser Gruppe gibt es noch keine echten Generika (die beiden Mepha-Präparate sind Co-Marketing-Präparate). Dies führt zu der grotesken Situation, dass die «freie» Kombination eines Losartan-Generikums mit HCTZ (Esidrex®) viel günstiger ist als das Kombinationspräparat (bei einer Tagesdosis von 100/25 mg kostet die Behandlung CHF 25.95 pro Monat, mit dem Kombinationspräparat hingegen CHF 46.70).

Auch bei anderen Kombinationspräparaten gibt es solche, die höhere Kosten verursachen, als wenn die Einzelmedikamente in Generikaform eingenommen würden, so z.B. die Kombination von Ramipril 5 mg und Felodipin 5 mg (als Generika günstiger als das Kombinationspräparat Unimax®).

Einsparungsmöglichkeiten bestehen bei einem grossen Teil der Kombinationspräparate auch, wenn bei genügender Blutdrucksenkung mit einer kleineren Dosis die höher dosierte Tablette halbiert werden kann. Dies gilt z.B. für Kombinationen von Sartanen mit 25 mg HCTZ. Obwohl die Tabletten der meisten Sartan-Kombinationen offiziell nicht als teilbar bezeichnet werden, dürften sie in der Regel problemlos teilbar sein.

Für das Tablettenteilen sind auch die Medikamente, die Perindopril oder Ramipril enthalten, sehr geeignet, da es von diesen beiden hochdosierte Tabletten gibt. Wegen des «Flat Pricing» kommt eine Behandlung mit Perindopril/Amlodipin (5/5 mg täglich) besonders günstig, wenn das Kombinationspräparat Coveram® 10/10 mg halbiert wird (Monatskosten von CHF 13.65).

Kommentar

Antihypertensiva zu kombinieren, um eine gute und möglichst verträgliche Blutdruckbehandlung zu erzielen, gehört zum Alltag in der hausärztlichen Praxis. Auch in den grossen Hypertoniestudien der letzten Jahrzehnte wurden eher Kombinationsstrategien als Einzelmedikamente miteinander verglichen. Trotzdem ist unser Wissen um den relativen Nutzen verschiedener Antihypertensiva-Kombinationen beschränkt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen der Medikamente aus den Klassen der Diuretika, Betablocker, Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer scheinen sich jeweils voll addieren zu lassen. In einzelnen Studien erschienen Kombinationen von ACE-Hemmern mit Kalziumantagonisten besonders wirksam. Einige Fragen sind aber noch ungeklärt. Der Nutzen von fixen Kombinationspräparaten besteht für die Behandelten hauptsächlich in der vereinfachten Einnahme. Ob sich durch eine verbesserte Compliance tatsächlich relevante Behandlungsvorteile ergeben, ist bisher nicht anhand harter Endpunkte nachgewiesen worden. Zu den zahlenmässig dominierenden Kombinationspräparaten mit Thiazid-Diuretika kamen in letzter Zeit mehrere Kombinationspräparate von ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptor-Antagonisten mit Amlodipin, die entsprechend beworben werden. Ein Kostenvorteil durch die Verwendung von Kombinationspräparaten ist nicht immer gegeben. Hier lohnt es sich, die Preise genauer zu überprüfen. Kombinationspräparate scheinen den Herstellerfirmen oft primär dazu zu dienen, ein «neues» Original-Präparat einführen zu können, bevor der Patentschutz der Einzelsubstanz abgelaufen ist.

Literatur

- 1 Wald DS et al. Am J Med 2009; 122: 290-300
- 2 McInnes GT. J Hum Hypertens 2007; 21: 914-6
- 3 Jamerson K et al. N Engl J Med 2008; 359: 2417-28
- 4 Dahlöf B et al. Lancet 2005; 366: 895-906
- 5 ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002; 288: 2981-97
- 6 Burnier M et al. Int J Clin Pract 2009; 63: 790-8
- 7 Plosker GL, Robinson DM. Drugs 2008; 68: 373-81

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etsel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etsel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 31 (2009, 20 Nummern): 102 Franken
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2010 Infomed Wil. All rights reserved.